

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :

C07J 41/00, A61K 31/565

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/13122

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

8. Juli 1993 (08.07.93)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/02983

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Dezember 1992 (22.12.92)

(30) Prioritätsdaten:

P 41 43 142.1	22. Dezember 1991 (22.12.91)	DE
P 42 17 235.7	20. Mai 1992 (20.05.92)	DE

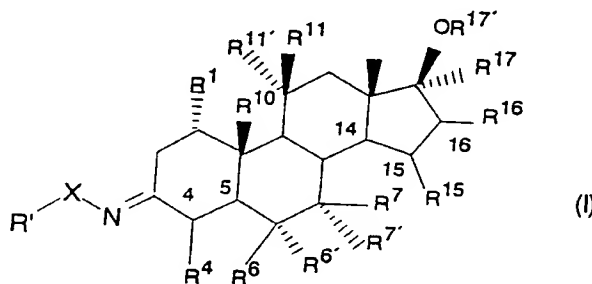
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE-
RING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Mül-
lerstr. 170/178, D-1000 Berlin 65 (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BITTLER, Dieter [DE/
DE]; Bölkauer Pfad 11, D-1000 Berlin 27 (DE). HOF-
MEISTER, Helmut [DE/DE]; Weislingenstr. 4, D-1000
Berlin 28 (DE). BRUMBY, Thomas [DE/DE]; Hauptstr.
13, D-1000 Berlin 62 (DE). KROLL, Jörg [DE/DE]; Alt-
markstr. 19, D-1000 Berlin 41 (DE). KÜNZER, Her-
mann [DE/DE]; Turiner Str. 4, D-1000 Berlin 65 (DE).
SAUER, Gerhard [DE/DE]; Königsbacher Zeile 41a, D-
1000 Berlin 28 (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
[DE/DE]; Rohrwei Str. 32, D-1000 Berlin 27 (DE).
MICHNA, Horst [DE/DE]; Temmeweg 33 b, D-1000
Berlin 22 (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, CS, FI, HU,
JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU,
SD, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI
Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelasse-
nen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderun-
gen eintreffen.(54) Title: 3-METHYLSULPHONYLHYDRAZONO AND 3-OXYIMINO STEROIDS, A METHOD OF PREPARING
THEM, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THEM AND THEIR USE IN THE PREPA-
RATION OF DRUGS(54) Bezeichnung: 3-METHYLSULFONYLHYDRAZONO- UND 3-OXYIMINO-STEROIDE, EIN VERFAHREN ZU DE-
REN HERSTELLUNG, DIESE STEROIDE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE
SOWIE IHRE VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN

(57) Abstract

Described are 3-methylsulphonylhydrazono and 3-oxyimino steroids of the general formula (I), in which X is an oxygen atom or an NH group; the C₄-C₅ bond is a single or double C-C bond and the C₁₅-C₁₆ bond is a single or double C-C bond, and R', which depends on the nature of X, and the other substituents are as defined in the description. The new compounds are anti-androgens with peripheral selectivity and with an activity comparable to that of cyproterone acetate, and are suitable for use in the preparation of drugs.

(57) Zusammenfassung

Es werden die neuen 3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-Steroide der allgemeinen Formel (I), worin X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe, C₄-C₅ eine C-C-Einfach- oder C-C-Doppelbindung und C₁₅-C₁₆ eine C-C-Einfach- oder eine C-C-Doppelbindung bedeuten, und R' in Abhängigkeit von X sowie die anderen Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die neuen Verbindungen stellen Antiandrogene mit peripherer Selektivität bei mit dem Cyproteronacetat vergleichbarer Wirkstärke dar und sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

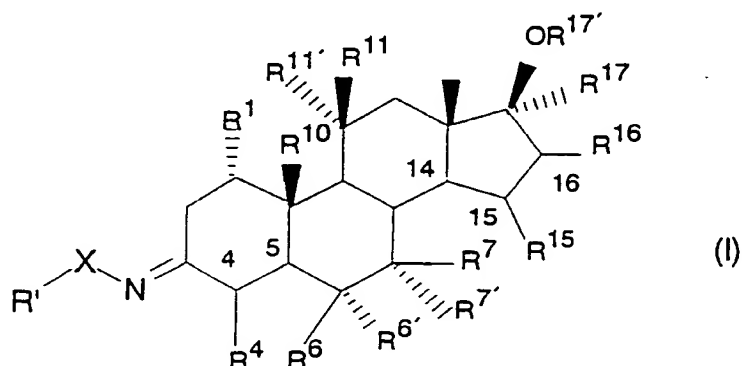
AT Österreich
 AU Australien
 BB Barbados
 BE Belgien
 BF Burkina Faso
 BG Bulgarien
 BJ Benin
 BR Brasilien
 CA Kanada
 CF Zentrale Afrikanische Republik
 CG Kongo
 CH Schweiz
 CI Côte d'Ivoire
 CM Kamerun
 CS Tschechoslowakei
 CZ Tschechische Republik
 DE Deutschland
 DK Dänemark
 ES Spanien
 FI Finnland

FR Frankreich
 GA Gabon
 GB Vereinigtes Königreich
 GN Guinea
 GR Griechenland
 HU Ungarn
 IE Irland
 IT Italien
 JP Japan
 KP Demokratische Volksrepublik Korea
 KR Republik Korea
 KZ Kasachstan
 LI Liechtenstein
 LK Sri Lanka
 LU Luxemburg
 MC Monaco
 MG Madagaskar
 MI Mali
 MN Mongolei

MR Mauritien
 MW Malawi
 NL Niederlande
 NO Norwegen
 NZ Neuseeland
 PL Polen
 PT Portugal
 RO Rumänien
 RU Russische Föderation
 SD Sudan
 SE Schweden
 SK Slowakische Republik
 SN Senegal
 SU Soviet Union
 TD Tschad
 TG Togo
 UA Ukraine
 US Vereinigte Staaten von Amerika
 VN Vietnam

3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-steroide, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Steroide enthaltende pharmazeutische Präparate sowie ihre Verwendung zu Herstellung von Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft 3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-steroide der allgemeinen Formel I



worin X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe,
 C₄-C₅ eine C-C-Einfach- oder C-C-Doppelbindung,
 C₁₅-C₁₆ eine C-C-Einfach- oder eine C-C-Doppelbindung,

- a) wenn X ein Sauerstoffatom ist
 R' ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, oder einen ungesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Acylgruppe R-CO- oder eine Alkylsulfonylgruppe R-SO₂-,
 worin R jeweils ein gesättigter, geradkettiger oder verzweigt-kettiger Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen ist,
- b) wenn X eine NH-Gruppe ist, R' eine Methylsulfonylgruppe CH₃-SO₂-,
 R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, oder, wenn C₄-C₅ eine C-C-Doppelbindung ist, außerdem ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 R⁶ und R^{6'} jeweils ein Wasserstoffatom oder, wenn C₄-C₅ eine C-C-Doppelbindung ist, außerdem gemeinsam eine 6,6-Methylen- oder Ethylengruppe oder

R^6 ein Wasserstoffatom und $R^{6'}$ eine Methylgruppe,
 R^7 und $R^{7'}$ jeweils ein Wasserstoffatom oder, wenn R^6 und $R^{6'}$ jeweils ein Wasserstoffatom und C_4-C_5 eine C-C-Doppelbindung sind, R^7 oder $R^{7'}$ außerdem einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und der jeweils andere C7-Substituent ein Wasserstoffatom, oder R^7 und $R^{7'}$ gemeinsam eine Alkylidengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 R^{10} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R^{11} ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,
 $R^{11'}$ ein Wasserstoffatom oder gemeinsam mit R^{11} eine Methylengruppe,
 R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen α - oder β -ständigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder, wenn $C_{15}-C_{16}$ eine C-C-Einfachbindung ist, gemeinsam eine $15\alpha,16\alpha$ - oder $15\beta,16\beta$ -Methylengruppe, und
 R^{17} ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Vinyl-, Ethinyl-, Halogenethinyl- (Halogen = Brom, Chlor), Propinyl-, Hydroxypropinyl-, 3-Hydroxy-1-propenyl-, einen Cyanmethyl- oder einen Trifluormethylrest sowie
 $R^{17'}$ ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe $R''-CO-$, worin R'' ein gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe ist, bedeuten,

sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, diese 3-substituierten Imino-steroiden der allgemeinen Formel I enthaltende pharmazeutische Präparate sowie die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind folgende Verbindungen:

- (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol,
- (E)-4-Chlor-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol,
- (E)-4-Brom-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol,
- (E)-4-Fluor-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol,
- (E)-17 α -Ethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 β -ol,
- (E)-17 α -Chlorethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 β -ol,

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-11 β -Fluor-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-17 β -ol,
(E) u. (Z)-17 α -Cyanomethyl-3-hydroxyimino-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-7 α ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-7 β ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-6,6-Ethylen-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4 α ,17 α -dimethyl-5 α -androstan-17 β -ol,
(E)-17 β -Acetoxy-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en,
(E) u. (Z)-3-Hydroxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estr-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estra-4,15-dien-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-17 β -ol,
(E)-3-Methoxyimino-4,17-dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4-Chlor-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4-Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4-Brom-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-propionyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-3-Tert.-Butylcarbonyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-3-Isopropylsulfonyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Ethynyl-4-methyl-3--methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Chlorethynyl-4-methyl-3--methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androsta-4,15-dien-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

- (E)-4,7 α ,17 α -Trimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-7 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-7 β ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-11 β -Fluor-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-17 β -ol,
- (E)-3-Tert.-Butyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-4,17 α -Dimethyl-3-(2-propenyloxyimino)-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-4 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 α -androstan-17 β -ol
- (E)-1 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 α -androstan-17 β -ol
- (E)-3-Methylsulfonyloxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en
- (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 β -ol
- (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 β -ol
- (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 β -ol
- (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 β -ol
- (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-17 α -Ethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-17 α -Bromethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-17 α -Chlorethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-4-Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-17 α -vinyl-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol
- (E)-3-Methylsulfonylhydrazono-17 α -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-17 β -ol
- (E)-1 α ,4-Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E/Z)-1 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 α -androstan-17 β -ol
- (E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol
- (E)-17 α -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-4,7 α ,17 α -Trimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
- (E)-7 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol

(E/Z)-11 β -Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-15 α ,16 α -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en
(E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-11 β -Fluor-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4-Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 β -Acetoxy-4-fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en
(E)-4-Chlor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 α -androstan-17 β -ol.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen starke Antiandrogene mit dem Standard-Antiandrogen Cyproteronacetat (17 α -Acetoxy-6-chlor-1 α ,2 α -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion; Friedmund Neumann, Rudolf Wiechert, Die Geschichte von Cyproteronacetat, Unge-
wöhnliche Wege bei der Entwicklung eines Arzneimittels; MPS Medizinisch-Pharmazeuti-
sche Studiengesellschaft e.V. Mainz, Mainz 1984) vergleichbarer antiandrogener Wirkungs-
stärke dar. Im Gegensatz zu Cyproteronacetat sind sie jedoch peripher selektiv wirksam. Pe-
ripher selektive antiandrogene Wirksamkeit bedeutet, daß die entsprechenden Verbindungen
keinen Einfluß auf das Hypothalamus-Hypophysen-System nehmen, wodurch eine zentral ge-
steuerte Gegenregulation (Rückkopplung) ausbleibt und es nicht zur Ausschüttung androgen
wirksamer Substanzen kommt.

Starke Antiandrogene mit peripher selektiver Wirksamkeit sind bereits in der WO 92/00992
beschrieben; es handelt sich dort aber um Steroide mit einem an den Kohlenstoffatomen 2
und 3 ankondensiertem Pyrazol- bzw. Triazolsystem.

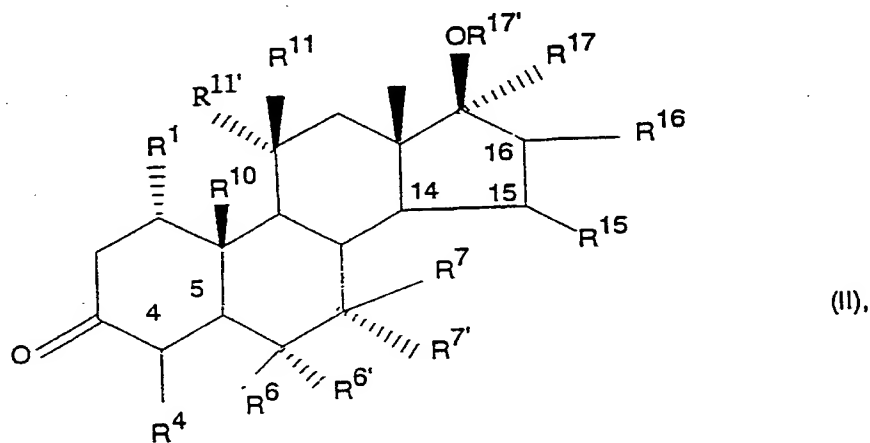
Es wurde nunmehr gefunden, daß überraschenderweise auch die neuen Verbindungen der
allgemeinen Formel I Antiandrogene mit peripherer Selektivität bei mit Cyproteronacetat
vergleichbarer Wirkstärke darstellen.

So zeigen beispielsweise das (E)-3-Mesyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol (A)
und das (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol (B) im

Antiandrogentest bei subcutaner Gabe von 10 mg/Tag/Tier an intakten Ratten nach sieben-tägiger Behandlung eine nahezu gleichstarke antiandrogene Wirkung wie Cyproteronacetat. Sie besitzen aber im Gegensatz zu diesem an der Ratte periphere Selektivität, wie sich aus dem Ausbleiben der Gegenregulation (unveränderter Testosteronspiegel) 24 Stunden nach Gabe von 5 mg s.c. der Substanz ergibt.

Verbindung	Antiandrogentest (10 mg s.c.) % Hemmung Prostata	Gegenregulation
A	69	nein
B	66	nein
Cyproteronacetat	77	ja

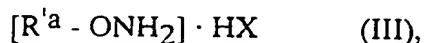
Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Dabei wird ein 3-Keto-5 α -H- oder 3-Keto-4-en-Steroid der allgemeinen Formel II



worin C₄-C₅, C₁₅-C₁₆, R¹, R⁴, R⁶ und R^{6'}, R⁷ und R^{7'}, R¹⁰, R¹¹ und R^{11'}, R¹⁵, R¹⁶ sowie R¹⁷ und R^{17'} die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

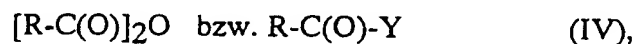
a) wenn X in der Verbindung der allgemeinen Formel I ein Sauerstoffatom sein soll,

mit einem Hydroxylamin-Derivat der allgemeinen Formel III



worin R'^a ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten, geradkettigen oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder einen ungesättigten gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten,

in eine 3-Hydroxy- bzw. 3-Alkoxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ($R' = R'^a$) überführt, gewünschtenfalls das entstandene E/Z-Isomerengemisch getrennt, sowie gewünschtenfalls die 3-Hydroxyimino Verbindung ($R' = H$, $X = O$) mit einem Alkylcarbonsäureanhydrid oder -halogenid der allgemeinen Formel IV



worin R ein gesättigter, geradkettiger oder verzweigt-kettiger Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Chlor- oder Bromatom ist,

in eine 3-Alkanoyloxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ($R' = R-C(O)-$) umgewandelt, oder die 3-Hydroxyimino-Verbindung ($R' = H$, $X = O$) mit einem Alkylsulfonsäurehalogenid der allgemeinen Formel V



worin R die unter Formel IV angegebene Bedeutung hat sowie Y ein Chlor- oder Bromatom ist,

in eine 3-Alkylsulfonyloxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ($R' = R-SO_2-$) überführt,

oder, wenn R' in der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I ein Kohlenwasserstoffrest R'^a sein soll, eine 3-Hydroxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ($R' = H$, $X = O$) mit einem den Kohlenwasserstoffrest R'^a liefernden Reagenz verethert, oder

b) wenn X in der Verbindung der allgemeinen Formel I eine NH-Gruppe sein soll, mit Methylsulfonylhydrazid $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$ zu einem 3-Methylsulfonylhydrazono-steroid der allgemeinen Formel I ($\text{R}' = \text{CH}_3\text{SO}_2-$) umgesetzt.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II

a) mit dem Hydroxylamin-Derivat der allgemeinen Formel III wird vorzugsweise in Pyridin als Lösungsmittel ausgeführt; die Oxim-Bildung geht am besten bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von 0°C bis 80°C vorstatten;

b) mit Methylsulfonylhydrazid wird vorzugsweise in alkoholischer, insbesondere methanolischer oder ethanolischer, Lösung vorgenommen. Zur Reaktionsbeschleunigung kann eine Mineralsäure wie etwa Salz- oder Schwefelsäure, zugesetzt werden. Im allgemeinen läuft die Umsetzung bei Raumtemperatur ab; erforderlichenfalls kann das Reaktionsgemisch auch bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels erwärmt werden.

Bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II (sowohl gemäß a) als auch gemäß b)) entsteht im allgemeinen ein E/Z-Isomerengemisch im Verhältnis 1:1, das sich in den meisten Fällen bequem, beispielsweise chromatographisch, trennen läßt. Im Fall a) sind für die weitere Derivatisierung nur die E-konfigurierten Hydroxyimine von Interesse.

Bei der Umsetzung von am Kohlenstoffatom 4 mit einer Methylgruppe oder einem Halogenatom substituierten 3-Keto-4-en-Verbindung der allgemeinen Formel II mit Hydroxylamin-Hydrochlorid oder mit Methylsulfonylhydrazid entstehen nur die E-konfigurierten Hydroxyimine bzw. Methylsulfonylhydrazone.

Soll eine Hydroxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ($\text{R}' = \text{H}$) durch Veretherung in eine entsprechende 3-Alkyloxy-Verbindung ($\text{R}' = \text{Kohlenwasserstoffrest R}'^a$) umgewandelt werden, können hierfür gängige Verfahren der organischen Chemie Anwendung finden, beispielsweise basenkatalysierte Umsetzung des Oxims (intermediär Bildung des Oximats $= \text{N-O}^-$) mit einem den Rest R'^a liefernden Alkylbromid oder -iodid.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

Zur Bestimmung der jeweiligen antiandrogen wirksamen Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I können die vorstehend beschriebenen Methoden herangezogen werden.

Aufgrund ihrer hohen antiandrogenen Wirkungsstärke bei gleichzeitig peripher selektiver Wirksamkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen in erster Linie zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, die zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie und des androgenabhängigen Prostatakarzinoms geeignet sind. Sie können aber auch zur Behandlung anderer androgenabhängiger Störungen und Krankheiten verwendet werden.

Die pharmazeutischen Präparate können zur oralen, parenteralen, transdermalen, rektalen oder vaginalen Applikation vorgesehen sein und können in fester oder flüssiger Dosierungsform wie etwa als Kapseln, Tabletten, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen zubereitet werden.

Zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, des androgenabhängigen Prostatakarzinoms sowie anderer androgenabhängiger Störungen und Krankheiten wird eine tägliche Dosis von 10-1000 mg/Tag einer Verbindung der allgemeinen Formel I verabreicht.

Biologisch äquivalente Mengen lassen sich in Vergleichsversuchen entsprechend den oben angegebenen Methoden einfach ermitteln.

Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate werden die Wirkstoffe der allgemeinen Formel I unter Verwendung üblicher inerter und pharmazeutisch verträglicher Vehikel (Trägerstoffe) nach in der Galenik gebräuchlichen Verfahren weiterverarbeitet.

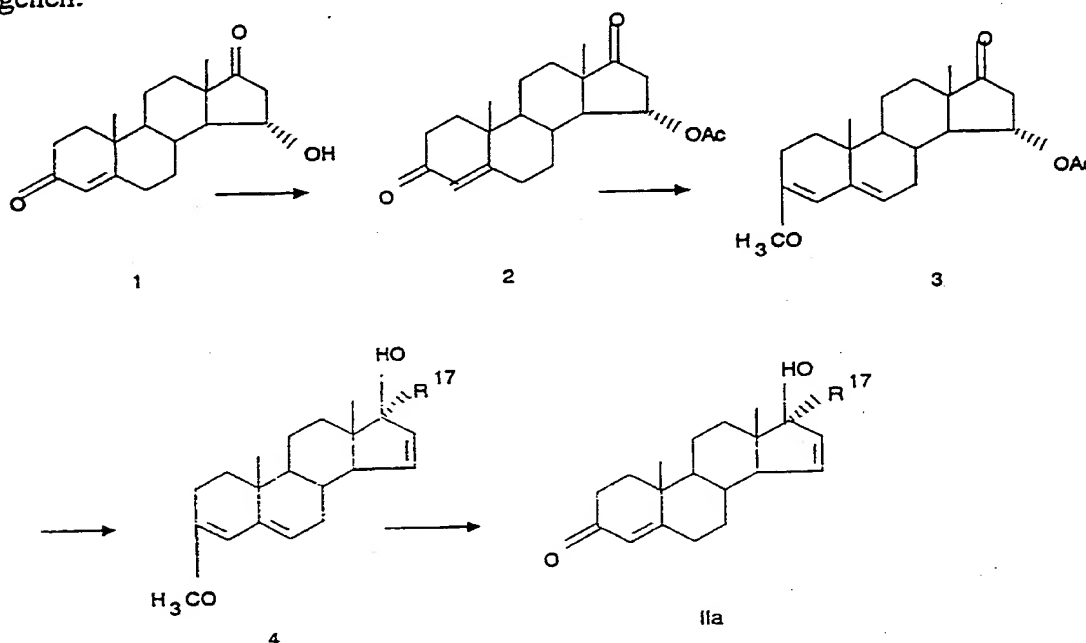
Die Formulierung, Herstellung sowie Verabreichung der pharmazeutischen Präparate, die die erfindungsgemäßen Wirkstoffe enthalten, kann ganz analog wie beim Standard-Antiandrogen Cyproteronacetat erfolgen.

Bei den zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten 3-Imino-steroiden der allgemeinen Formel I benötigten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II handelt es sich zum Teil um bekannte Verbindungen (Literaturangaben bei den entsprechenden

Beispielen) oder sie lassen sich nach einem der nachstehend beschriebenen Synthesewege gewinnen, je nach letztendlich gewünschter Bedeutung der Substituenten C₄-C₅, C₁₅-C₁₆, R¹, R⁴, R⁶ und R^{6'}, R⁷ und R^{7'}, R¹⁰, R¹¹ und R^{11'}, R¹⁵, R¹⁶ sowie R¹⁷ und R^{17'}.

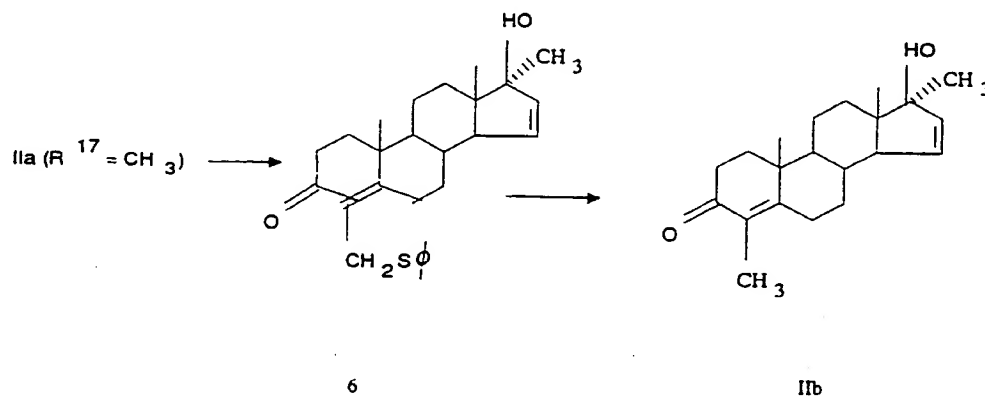
A) Herstellung der am C-4 unsubstituierten 15-En-Verbindungen
(R⁴ = H, C₁₅-C₁₆ = Doppelbindung)

15 α -Hydroxy-4-androsten-3,17-dion **1** (DE-A 3 404 862) wird über das 15 α -Acetat **2** in den 3-Dienolmethylether **3** überführt. Nucleophile Addition von Alkylolithium R¹⁷-Li oder Alkylmagnesiumhalogenid R¹⁷-MgHal mit Hal = Cl, Br, J (R¹⁷ entspricht der in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung), Lithiummethinyl, Lithiumchloroethinyl bzw. Lithiumpropinyl ergibt unter zusätzlicher Eliminierung der 15 α -Acetoxygruppe die 15-En-17 α -Alkyl- bzw. 17 α -Alkynylcarbinole **4**, die im sauren Medium in die 3-Keto-4,15-dien-Steroide **IIa** übergehen.



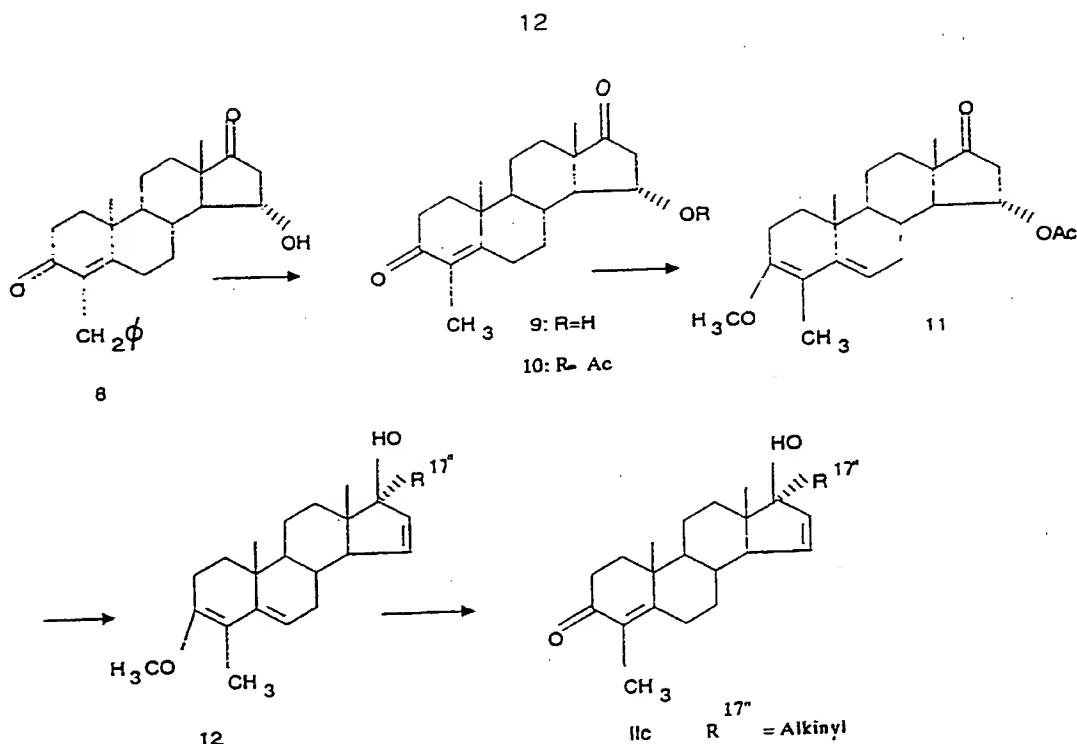
B) Herstellung der 4,17-Dimethyl-15-en-Steroide (R⁴ = CH₃, R¹⁷ = CH₃)

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4,15-androstadien-3-on (Verbindung IIa im obigen Schema, worin R¹⁷ = CH₃) wird nach Petrow et al., (J. Chem. Soc. 1962, 1091) über das 4-Phenylthiomethyl-Steroid 6 und anschließender Raney-Nickel-Behandlung in die 4-Methyl-Verbindung IIb überführt.



C) Herstellung der 4,15-Dien-4-methyl-17 α -Alkinylcarbinole

Bei Anwesenheit einer 17-Alkynylgruppe läßt sich eine 4-Methylgruppe nicht nach Petrow et al. am 4-En-3-keto-System einführen, da hierbei auch die 17 α -Ethynylgruppe angegriffen wird. Somit wird die Ausgangsverbindung 1 unter A) analog B) nach Petrow et al. über 8 in die 4-Methylverbindung 9 umgewandelt. Nach Acetylierung der 15-Hydroxygruppe zu 10 und Bildung des 3-Dienolmethylethers 11 wird mit Alkynyllithium R^{17'}-Li (R^{17'} = Ethynyl bzw. Propinyl) unter zusätzlicher Abspaltung der 15-Estergruppe zum 15-En-17 α -alkinylcarbinol 12 umgesetzt und der Dienolether wie bereits vorstehend angegeben unter Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel IIc gespalten.



Die hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa, IIb, IIc lassen sich nach gängigen Verfahren in 17-Position verestern, wenn R^{17'} in der benötigten Verbindung der allgemeinen Formel II eine Acylgruppe R"-CO- sein soll.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

HERSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

Beispiel 1

17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-ona) 15 α -Acetoxv-androst-4-en-3,17-dion

168 g 15 α -Hydroxy-4-androsten-3,17-dion [DE 3403862 (1985)] in 250 ml Pyridin und 125 ml Acetanhydrid werden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach 90 min wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Essigester erhält man 120 g 15 α -Acetoxv-androst-4-en-3,17-dion. Schmelzpunkt: 145 °C.

b) 15 α -Acetoxv-3-methoxv-androsta-3,5-dien-17-on

10.0 g 15 α -Acetoxv-androst-4-en-3,17-dion werden in 60 ml Dimethoxypropan mit 1.0 g Pyridinium-4-toluolsulfonat unter Rückfluß gerührt. Nach 5h gibt man 1 ml Pyridin zu, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser neutral und trocknet. Das Rohprodukt wird aus Hexan/Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 9.6 g 15 α -Acetoxv-3-methoxv-androsta-3,5-dien-17-on. Schmelzpunkt: 209 °C.

c) 3-Methoxv-17 α -methyl-androsta-3,5,15-trien-17 β -ol

Zu 13.2 g 15 α -Acetoxv-3-methoxv-androsta-3,5-dien-17-on in 500 ml Tetrahydrofuran werden bei 0 °C unter Argon 80 ml einer etherischen Methyllithium-Lösung (1.6 M) getropft. Nach 45 min versetzt man vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten erhält man 11.9 g 3-Methoxv-17 α -methyl-androsta-3,5,15-trien-17 β -ol. Schmelzpunkt: 146,8 °C.

d) 17 β -Hvdroxv-17 α -methyl-androsta-4,15-dien-3-on

Zu 14,9 g 3-Methoxv-17 α -methyl-androsta-3,5,15-trien-17 β -ol in 360 ml Methanol und 37 ml Wasser werden bei Raumtemperatur 12 ml konz. Salzsäure getropft. Nach 3h wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester- Gradienten chromatographiert. Ausbeute: 5.8 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androsta-4,15-dien-3-on. Schmelzpunkt: 170,3 °C.

e) 17 β -Hvdroxv-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-androsta-4,15-dien-3-on.

9,2 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androsta-4,15-dien-3-on in 80 ml Triethanolamin läßt man mit 2,1 ml Thiophenol und 2,1 ml wäßriger Formaldehyd-Lösung (37 proz.) unter Argon bei 110 °C

reagieren. Nach 5h und weiteren 18 h werden jeweils 2,1 ml Thiophenol und 2,1 ml Formaldehyd-Lösung zugesetzt. Insgesamt wird das Reaktionsgemisch 32 h gerührt und anschließend in Eis/Wasser gegeben. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet und i. Vakuum eingengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten, erhält man 7,9 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-androsta-4,15-dien-3-on. Schmelzpunkt: 146,8 °C.

f) 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on

Zu etwa 10 g Raney-Nickel in 200 ml Aceton gibt man 6,8 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-androsta-4,15-dien-3-on in 200 ml Aceton und rührt unter Argon bei Raumtemperatur. Nach 30h dekantiert man vom Raney-Nickel ab, wäscht mehrmals das Raney-Nickel mit Aceton, vereinigt die Acetonlösungen, filtriert über Celite und engt das Filtrat i. Vakuum ein. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 3,4 g 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on. Schmelzpunkt: 184 °C (aus Aceton/Hexan).

Beispiel 2

17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-3-on

a) 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on
200 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-androst-4-en-3-on [Tetrahedron 20, 597, (1964)] werden analog Beispiel 1e mit Thiophenol und Formaldehyd in Triethanolamin umgesetzt. Es werden nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten 190 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on als Öl erhalten.

b) 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-3-on
400 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 1f mit Raney-Nickel behandelt. Es werden 107 mg 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-3-on erhalten. Schmelzpunkt: 193-196 °

Beispiel 3

17 β -Hydroxy-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-3-on

a) 17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on
1,3 g 17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on (Steroids 1, 299, 1963) werden analog Beispiel 1e mit Thiophenol und Formaldehyd in Triethanolamin umgesetzt. Es werden 2 g 17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on als Rohprodukt isoliert.

b) 17 β -Hydroxy-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-3-on

2.0 g 17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 1f mit Raney-Nickel behandelt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Pentan-Diethylether-Gradienten erhält man 765 mg 17 β -Hydroxy-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-3-on. Schmelzpunkt: 126 °C (aus Isopropylether).

Beispiel 4

11 β -Fluor-17 β -hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on

a) 11 β -Fluor-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17-on

10.0 g 11 β -Fluor-androst-4-en-3,17-dion [US-Pat. 3966713 (1976)] werden mit 60 ml Dimethoxypropan und 1.0 g Pyridinium-4-toluolsulfonat unter Rückfluß gerührt. Nach 8 h gibt man 1 ml Pyridin zu, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser neutral und trocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Aceton-Hexan-Gradienten chromatographiert. Ausbeute: 7.8 g 11 β -Fluor-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17-on vom Schmelzpunkt 187 °C.

b) 11 β -Fluor-3-methoxy-17 α -methyl-androsta-3,5-dien-17 β -ol

Zu 1,4 g 11 β -Fluor-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17-on in 50 ml Tetrahydrofuran werden bei 0 °C unter Argon 8 ml einer 1,6 molaren etherischen Methyllithium-Lösung getropft. Nach 45 min versetzt man vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten erhält man 900 mg 11 β -Fluor-3-methoxy-17 α -methyl-androsta-3,5-dien-17 β -ol als Schaum.

c) 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on

Zu 1,5 g 11 β -Fluor-3-methoxy-17 α -methyl-androsta-3,5-dien-17 β -ol in 35 ml Methanol und 3,5 ml Wasser werden bei Raumtemperatur 1,2 ml konz. Salzsäure getropft. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten chromatographiert. Ausbeute: 1.1 g 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on vom Schmelzpunkt 185.9 °C.

d) 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on

1.1 g 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 1e zu 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on umgesetzt. Ausbeute: 900 mg vom Schmelzpunkt 125.7 °C

e) 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on

700 mg 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 1f zu 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on umgesetzt.

Ausbeute: 450 mg vom Schmelzpunkt 173.7 °C.

Beispiel 5

17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-3-on

a) 3,3;17,17-Bisethyldioxy-androst-5-en-11 α -ol

50 g 11 α -Hydroxy-androst-4-en-3,17-dion [J.Org.Chem. 19, 40 (1954)] in 370 ml Methylenchlorid, 315 ml Ethylenglykol und 105 ml Trimethylorthoformiat werden mit 530 mg p-Toluolsulfonsäure bei 60 °C gerührt. Nach 6 h setzt man 10 ml Pyridin zu, engt im Vakuum ein und gibt den Rückstand in Eis/Wasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Methylenchlorid gelöst, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Nach Kristallisieren aus Essigester werden 49 g 3,3;17,17-Bisethyldioxy-androst-5-en-11 α -ol erhalten. Schmelzpunkt: 211-216 °C.

b) 3,3;17,17-Bisethyldioxy-androst-5-en-11-on

Zu 48 g 3,3;17,17-Bisethyldioxy-androst-5-en-11 α -ol in 290 ml Dimethylformamid werden unter Eis/Wasser-Kühlung 66,2 g Pyridinium-dichromat gegeben. Anschließend rührt man bei Raumtemperatur. Nach 20 h gibt man das Gemisch in 2 Liter Essigester und filtriert über Kieselgur. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Es werden 39 g 3,3;17,17-Bisethyldioxy-androst-5-en-11-on erhalten. Schmelzpunkt: 180-182 °C.

c) 3,3;17,17-Bisethyldioxy-11 α -methyl-androst-5-en-11 β -ol

10 g 3,3;17,17-Bisethyldioxy-androst-5-en-11-on in 130 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon und Eis/Wasser-Kühlung zu 98 ml einer etherischen Methyllithium-Lösung (1.6 mol) in 130 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 1h tropft man langsam gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet, engt i. Vakuum ein und kristallisiert aus Aceton/Hexan um. Es werden 7 g 3,3;17,17 Bisethyldioxy-11 α -methyl-androst-5-en-11 β -ol vom Schmelzpunkt 187-189 °C erhalten.

d) 11 β -Hydroxy-11 α -methyl-androst-4-en-3,17-dion

2.1 g 3,3;17,17-Bisethyldioxy-11 α -methyl-androst-5-en-11 β -ol in 40 ml Aceton werden bei Raumtemperatur mit 0.8 ml 2N Salzsäure versetzt. Nach 6 h gibt man die Lösung in Eis/Wasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Essigester-Gradienten und Kristallisieren aus Aceton/Hexan erhält man 1.1 g 11 β -Hydroxy-11 α -methyl-androst-4-en-3,17-dion vom Schmelzpunkt 150-151 °C.

e) 11-Methylen-androst-4-en-3,17-dion

9 g 11 β -Hydroxy-11 α -methyl-androst-4-en-3,17-dion läßt man mit 100 ml konz. Ameisensäure bei 50 °C reagieren. Nach 6 h rührt man die Lösung in natriumhydroxidhaltiges Eis/Wasser ein.

Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Essigester gelöst, getrocknet und i. Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Essigester-Gradienten chromatographiert. Es werden 5 g 11-Methylen-androst-4-en-3,17-dion vom Schmelzpunkt 157-160 °C erhalten.

f) 3,3-Ethylendithio-11-methylen-androst-4-en-17-on

Zu einer Suspension von 1 g 11-Methylen-androst-4-en-3,17-dion in 5 ml Methanol gibt man bei Raumtemperatur 0.2 ml Bortrifluorid-Etherat und 0.6 ml 1,2-Ethandithiol. Nach 22 h rührt man das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser, saugt das ausgefallene Produkt ab und wäscht mit kaltem Methanol. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten werden 960 mg 3,3-Ethylendithio-11-methylen-androst-4-en-17-on vom Schmelzpunkt 215-216 °C erhalten.

g) 3,3-Ethylendithio-17 α -methyl-11-methylen-androst-4-en-17 β -ol

5.4 ml Methylmagnesiumbromid-Lösung (3 M in Diethylether) werden bei Raumtemperatur unter Argon zu 1 g 3,3-Ethylendithio-11-methylen-androst-4-en-17-on in 15 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 4 h setzt man gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser und trocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Hexan-Aceton-Gradienten chromatographiert. Man erhält 820 mg 3,3-Ethylendithio-17 α -methyl-11-methylen-androst-4-en-17 β -ol vom Schmelzpunkt 174-175 °C.

h) 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11-methylen-androst-4-en-3-on

Zu 500 mg 3,3-Ethylendithio-17 α -methyl-11-methylen-androst-4-en-17 β -ol in 18 ml Methanol und 2 ml Wasser werden bei Raumtemperatur 800 mg [Bis(trifluoracetoxy)-iod]-benzol gegeben. Nach 10 min rührt man das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser ein. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Essigester gelöst, getrocknet und i. Vakuum eingengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Aceton-Gradienten erhält man 320 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11-methylen-androst-4-en-3-on vom Schmelzpunkt 155-157 °C.

i) 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on

4.3 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11-methylen-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 1e zu 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on umgesetzt. Ausbeute: 4.3 g als Schaum.

j) 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-3-on

4.3 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 1f zu 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-3-on umgesetzt. Ausbeute: 2.3 g vom Schmelzpunkt 148-149 °C.

Beispiel 6

4-Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on

Eine Suspension von 15 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [Helv. Chim. Acta 35, 2081 (1952)] in 75 ml Methanol wird mit 8.1 ml Pyrrolidin 15 Minuten bei 100 °C gerührt. Das gebildete 17 α -Methyl-3-pyrrolidino-androsta-3,5-dien-17 β -ol kristallisiert unter Eis/Wasser-Kühlung aus. Das Kristallisat wird abgesaugt, mehrmals mit kaltem Methanol gewaschen und in 190 ml eines 9:1 Gemisches aus Methanol und Wasser suspendiert. In die Suspension leitet man bei - 20 °C Perchlorylfluorid bis zur klaren Lösung ein, gibt dann das Reaktionsgemisch in 2 Liter Eis/Wasser und zentrifugiert das ausgefallene Produkt ab. Der Rückstand wird in 200 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur mit 15 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 18 Stunden rührt man die Lösung in Eis/Wasser ein, filtriert das ausgefallene Produkt ab, löst in Methylenchlorid, trocknet und engt i. Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan/Essigester-Gradienten werden 6.1 g 4-Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on vom Schmelzpunkt 146-147 °C erhalten.

Beispiel 7

17 β -Acetoxy-4-fluor-17 α -methyl-androst-4-en-3-on

18,6 g 17 β -Acetoxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 309 (1960)] werden analog Beispiel 6 über das 17 β -Acetoxy-17 α -methyl-3-pyrrolidino-androsta-3,5-dien mit Perchlorylfluorid zum 17 β -Acetoxy-4-fluor-17 α -methyl-androst-4-en-3-on umgesetzt. Ausbeute: 10.2 g. Schmelzpunkt 219-221 °C.

Beispiel 8

4-Brom-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on

Zu 15 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [Helv. Chim. Acta 35, 2081 (1952)] in 300 ml Methanol und 75 ml Methylenchlorid gibt man unter Eis/Wasser-Kühlung 30 ml 2M Natronlauge und 30 ml 30 proz. Wasserstoffperoxid. Man läßt bei 0 °C reagieren, verdünnt nach 30 h mit Diethylether, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. 2,5 g des erhaltenen rohen Isomerengemisches aus 4,5-Epoxy-17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α - u. 5 β -androstan-3-on (15 g) werden in 25 ml Eisessig mit 7.5 g Lithiumbromid bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 h wird das Gemisch in Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Ether gelöst, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Diethylether- Gradienten werden 2.1 g 4-Brom-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on als Schaum erhalten.

Beispiel 9

17 β -Hydroxy-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-3-ona) 3,3-Ethylendithio-androst-4-en-17-on

Zu 30 g Androst-4-en-3,17-dion [Helv. Chim. Acta 46, 591 (1963)] in 150 ml Methanol und 150 ml Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur 23.4 ml Ethandithiol und 7.5 ml Bortrifluorid-Etherat. Nach 2h rührt man das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser ein, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser neutral, trocknet und engt i. Vakuum ein. Man erhält nach Kristallisation aus Aceton 30.8 g 3,3-Ethylendithio-androst-4-en-17-on. Schmelzpunkt: 167 °C.

b) 3,3-Ethylendithio-17 α -trifluormethyl-17 β -trimethylsilyloxy-androst-4-en

Zu 10 g 3,3-Ethylendithio-androst-4-en-17-on in 28 ml abs. Tetrahydrofuran werden unter Argon bei 0 °C 4.9 ml Trifluormethyltrimethylsilan und 55 mg Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4h engt man i. Vak. ein, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Wasser und trocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Diethylether-Gradienten werden 6.7 g 3,3-Ethylendithio-17 α -trifluormethyl-17 β -trimethylsilyloxy-androst-4-en als Schaum erhalten.

c) 3,3-Ethylendithio-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol

6.7 g 3,3-Ethylendithio-17 α -trifluormethyl-17 β -trimethylsilyloxy-androst-4-en in einem Gemisch aus 50 ml Tetrahydrofuran und 100 ml Methanol läßt man mit 30 ml 1N Schwefelsäure bei Raumtemperatur reagieren. Nach 1h versetzt man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, engt i. Vakuum ein, extrahiert den Rückstand mit Essigester, wäscht mit Wasser und trocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten werden 4.3 g 3,3-Ethylendithio-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol vom Schmelzpunkt 90-92°C erhalten.

d) 17 β -Hydroxy-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-3-on

5.2 g 3,3-Ethylendithio-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol in 128 ml Ethanol (95 proz.) werden bei Raumtemperatur mit 4.1 g Silbernitrat gerührt. Nach 3h wird i. Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Kristallisation aus Aceton werden 2.8 g 17 β -Hydroxy-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-3-on vom Schmelzpunkt 259-161 °C erhalten.

Beispiel 10

17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-3-on**a) 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-estr-4-en-3-on**

7.5 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-estr-4-en-3-on [Steroids 1, 219 (1963)] werden analog Beispiel 1e zu 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-estr-4-en-3-on umgesetzt. Ausbeute: 8.2 g Rohprodukt als Schaum.

b) 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-3-on

11.6 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-estr-4-en-3-on werden analog Beispiel 1f zu 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-3-on umgesetzt. Ausbeute: 2.6 g vom Schmelzpunkt 124-125 °C.

Beispiel 11

17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-3-on**a) 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-estra-4,15-dien-3-on**

10 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-estra-4,15-dien-3-on [J.Med.Chem. 11, 924 (1968)] werden analog Beispiel 1e zu 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-estra-4,15-dien-3-on umgesetzt. Ausbeute: 7.8 g als Schaum.

b) 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-3-on

7.8 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-4-(phenylthiomethyl)-estra-4,15-dien-3-on werden analog Beispiel 1f zu 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-3-on umgesetzt. Ausbeute: 4.7 g vom Schmelzpunkt 137-139 °C.

Beispiel 12

17 α -Bromethinyl-17 β -hydroxy-4-methyl-androst-4-en-3-on

2.0 g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-4-methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3070612 (1962)] in 40 ml Aceton und 5 ml Wasser werden bei Raumtemperatur mit 1.4 g N-Bromsuccinimid und 150 mg Silbernitrat versetzt. Nach 30 min gibt man das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Essigester gelöst, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Es werden 1.9 g 17 α -Bromethinyl-17 β -hydroxy-4-methyl-androst-4-en-3-on als Schaum erhalten.

Beispiel 13

17 β -Hydroxy-17 α -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-3-on

In eine Butyllithium-Lösung (150 ml, 1,6 mol. in Hexan) in 400 ml Tetrahydrofuran wird bei

0 °C 30 min Propin eingeleitet. Anschließend tropft man 15 g 15 α -Acetoxy-3-methoxy-androsta-3,5,-dien-17-on in 300 ml Tetrahydrofuran zu, läßt 1h reagieren und versetzt mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Es wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird in einem Gemisch aus 300 ml Methanol und 20 ml Wasser bei Raumtemperatur mit 10 ml konz. Salzsäure tropfenweise versetzt. Nach 1h gibt man das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser, saugt das ausgefallene Produkt ab, wäscht mit Wasser, löst in Essigester, trocknet und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten erhält man 6,3 g 17 β -Hydroxy-17 α -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-3-on als Schaum

Beispiel 14

17 β -Hydroxy-4,17a-dimethyl-6-methylen-androsta-4,15-dien-3-on

a) 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-androsta-4,15-dien-3-on

500 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androsta-4,15-dien-3-on in 8,3 ml Tetrahydrofuran werden mit 348 mg Paraformaldehyd und 2,2 g N-Methylanilinium-trifluoracetat bei 60 °C unter Argon gerührt. Nach 3,5 h wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Pentan-Diethylether-Gradienten werden 226 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-androsta-4,15-dien-3-on erhalten. Schmelzpunkt: 162 °C (aus Isopropylether)

b) 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androsta-4,15-dien-3-on

200 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-androsta-4,15-dien-3-on werden analog Beispiel 1e zu 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androsta-4,15-dien-3-on umgesetzt. Ausbeute: 337 mg als Rohprodukt.

c) 17 β -Hydroxy-4,17a-dimethyl-6-methylen-androsta-4,15-dien-3-on

330 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-4-(phenylthiomethyl)-androsta-4,15-dien-3-on werden analog Beispiel 1f zu 17 β -Hydroxy-4,17a-dimethyl-6-methylen-androsta-4,15-dien-3-on umgesetzt. Ausbeute: 103 mg vom Schmelzpunkt 160-162 °C (aus Isopropylether).

Beispiel 15

17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on

a) 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androsta-4,6,15-trien-3-on

Zu 4,1 g 3-Methoxy-17 α -methyl-androsta-3,5,15-trien-17 β -ol in 51 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 6 ml einer 10 proz. wäßrigen Natriumacetatlösung und 2,2 g 1,3 Dibrom-5,5-dimethylhydantoin. Nach 25 min wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt, das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (4,7 g

6-Brom-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androsta-4,15-dien-3-on) wird in 47 ml Dimethylformamid mit 2.1 g Lithiumbromid und 2.1 g Lithiumcarbonat bei 100 °C gerührt. Nach 1 h gibt man das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser, saugt das ausgefallene Produkt ab, löst in Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 1.9 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androsta-4,6,15-trien-3-on vom Schmelzpunkt 189-190 °C (aus Isopropylether) erhalten.

b) 17 α -Methyl-17 β -trimethylsilyloxy-androsta-4,6,15-trien-3-on
10.1 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androsta-4,6,15-trien-3-on in 100 ml Dimethylformamid werden unter Kühlung mit 6.3 g Imidazol und 10.2 ml Trimethylchlorsilan versetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt, das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt ergibt nach Chromatographieren an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-(Methyl-tert-butylether)-Gradienten 11 g 17 α -Methyl-17 β -trimethylsilyloxy-androsta-4,6,15-trien-3-on. Schmelzpunkt: 117-118 °C (aus Isopropylether).

c) 17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on
Eine Suspension von 762 mg Kupfer(I)-iodid in 11 ml Diethylether versetzt man bei 0 °C mit ca 5 ml Methyllithium-Lösung (1.5 mol in Diethylether) bis zur klaren Lösung. Anschließend werden 371 mg 17 α -Methyl-17 β -trimethylsilyloxy-androsta-4,6,15-trien-3-on in 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 30 min gibt man gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Das Rohprodukt wird in 70 ml Tetrahydrofuran mit 59 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 mol in Tetrahydrofuran) bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 min verdünnt man mit Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-(Methyl-tert-butylether)-Gradienten werden 129 mg 17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on erhalten. Schmelzpunkt: 165-167 °C (aus Isopropylether).

HERSTELLUNG DER 3-HYDROXYIMINO-STEROIDE

Beispiel 16

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
2 g 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on [J.Chem.Soc. 1962, 1091] werden in 25 ml Pyridin mit 1 g Hydroxylamin Hydrochlorid bei 60 °C gerührt. Nach 3h wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vakuum getrocknet. Es werden 2.1 g rohes (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol als Schaum erhalten.

Beispiel 17

(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol

1 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [Helv.Chim.Acta 35, 2081 (1952)] in 12 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur mit 500 mg Hydroxylamin Hydrochlorid umgesetzt. Nach 3h rührt man das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser ein. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingengt. Das Rohprodukt (1.1 g) wird an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten chromatographiert. Man erhält 564 mg (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol als Schaum.

Beispiel 18

(E)-4-Chlor-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol

250 mg 4-Chlor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat 2953582 (1960)] werden analog Beispiel 16 zu (E)-4-Chlor-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 237 mg als Rohprodukt.

Beispiel 19

(E)-4-Brom-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol

900 mg 4-Brom-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 16 zu (E)-4-Brom-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 890 mg als Rohprodukt.

Beispiel 20

(E)-4-Fluor-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol

1.1 g 4-Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 16 zu (E)-4-Fluor-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 1.0 g als Rohprodukt.

Beispiel 21

(E)-17 α -Ethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 β -ol

2.6 g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-4-methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3070612 (1962)] werden analog Beispiel 16 zu (E)-17 α -Ethinyl-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 2.3 g als Rohprodukt.

Beispiel 22

(E)-17 α -Chlorethynyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 β -ol

1,3 g 17 α -Chlorethynyl-17 β -hydroxy-4-methyl-androst-4-en-3-on [J.Chem.Soc. 1962,4995]

werden analog Beispiel 16 zu (E)-17 α -Chlorethynyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 960 mg als Rohprodukt.

Beispiel 23

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-17 β -ol

1,1 g 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on werden analog Beispiel 16 zu

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 790 mg als Rohprodukt.

Beispiel 24

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol

1,6 g 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 16 zu

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 870 mg als Rohprodukt.

Beispiel 25

(E)-3-Hydroxyimino-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-17 β -ol

560 mg 17 β -Hydroxy-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 16 zu

(E)-3-Hydroxyimino-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 410 mg als Rohprodukt.

Beispiel 26

(E)-11 β -Fluor-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol

1,2 g 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 16 zu

(E)-11 β -Fluor-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 960 mg als Rohprodukt.

Beispiel 27

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-17 β -ol

750 mg 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel

16 zu (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 610 mg als Rohprodukt.

Beispiel 28

(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-17 β -ol

3.6 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3749742 (1973)] werden analog Beispiel 16 umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten werden 1.2 g (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-17 β -ol als Schaum isoliert.

Beispiel 29

(E) u. (Z)-17 α -Cyanomethyl-3-hydroxyimino-androst-4-en-17 β -ol

1.1 g 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-androst-4-en-3-on [Z.Chem.18, 259 (1978)] werden analog Beispiel 16 zu einem Gemisch aus (E) u. (Z)-17 α -Cyanomethyl-3-hydroxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 980 mg als Schaum.

Beispiel 30

(E)-3-Hydroxyimino-7 α ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol

950 mg 17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on [Steroids 1, 299 (1963)] werden analog Beispiel 16 zu (E)-3-Hydroxyimino-7 α ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 690 mg als Schaum.

Beispiel 31

(E)-3-Hydroxyimino-7 β ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol

640 mg 17 β -Hydroxy-7 β ,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on [J.Amer.Chem.Soc., 81, 4069 (1959)] werden analog Beispiel 16 zu (E)-3-Hydroxyimino-7 β ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 280 mg als Schaum.

Beispiel 32

(E)-3-Hydroximino-17 α -methyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol

2 g (E)-17 α -Methyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol [Tetrahedron 20, 579 (1964)] werden analog Beispiel 16 zu (E)-3-Hydroximino-17 α -methyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 1.1 g als Schaum.

Beispiel 33

(E)-6,6-Ethylen-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol

2.2 g 6,6-Ethylen-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3499891 (1970)] werden analog Beispiel 17 zu (E)-6,6-Ethylen-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 1.4 g als Schaum.

Beispiel 34

(E)-3-Hydroxyimino-4 α ,17 α -dimethyl-5 α -androst-17 β -ol
2.8 g 17 β -Hydroxy-4 α ,17 α -dimethyl-5 α -androst-3-on [DAS 1134371 (1962)] werden analog
Beispiel 16 zu (E)-3-Hydroxyimino-4 α ,17 α -dimethyl-5 α -androst-17 β -ol umgesetzt.
Ausbeute: 1.3 g als Schaum.

Beispiel 35

(E)-17 β -Acetoxy-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en
1.5 g 17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on [US-Pat.3070612, (1958)] werden analog
Beispiel 16 zu (E)-17 β -Acetoxy-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en umgesetzt.
Ausbeute: 980 mg als Schaum.

Beispiel 36

(E)-u.(Z)-3-Hydroxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol
800 mg 17 β -Hydroxy-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 16 zu
(E)-u.(Z)-3-Hydroxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Nach
Chromatographieren des Isomerengemisches an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-
(tert.-Butyl-methylether)-Gradienten werden 365 mg (E)-3-Hydroxyimino-17 α -trifluormethyl-
androst-4-en-17 β -ol als Schaum erhalten.

Beispiel 37

(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estr-4-en-17 β -ol
2.5 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-estr-4-en-3-on [Steroids 1, 219 (1963)] werden analog Beispiel
16 zu (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estr-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 1.4 g als
Schaum.

Beispiel 38

(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estra-4,15-dien-17 β -ol
2. g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-estra-4,15-dien-3-on [J. Med. Chem. 11, 924 (1968)] werden analog
Beispiel 16 zu (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estra-4,15-dien-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute:
1.7 g als Schaum.

Beispiel 39

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-17 β -ol

3.4 g 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-3-on werden analog Beispiel 16 zu

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 3.1 g als Schaum.

Beispiel 40

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-17 β -ol

1.3 g 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-3-on werden analog Beispiel 16 zu

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 890 mg als Schaum.

HERSTELLUNG DER HYDROXYIMINO-DERIVATE

Beispiel 41

(E)-3-Methoximino-4,17-dimethyl-androst-4-en-17 β -ol

5 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [Helv.Chim.Acta 35, 2081 (1952)] werden in 150 ml Methanol und 4.8 ml Wasser mit 2.5 g Natriumhydrogencarbonat und 3 g

O-Methylhydroxylamin Hydrochlorid bei 70 °C gerührt. Nach 2h wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i.

Vakuum eingeengt. Nach Kristallisation des Rohproduktes aus Aceton/Hexan werden 1.8 g

(E)-3-Methoximino-4,17-dimethyl-androst-4-en-17 β -ol vom Schmelzpunkt 126-127 °C erhalten.

Beispiel 42

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

330 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol in 5 ml Pyridin werden unter Eis/Wasser-Kühlung mit 0.16 ml Methansulfonsäurechlorid umgesetzt. Nach 2h verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Diethylether, wäscht mit Wasser neutral, trocknet und engt i.

Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem

Methylenchlorid-(tert.-Butyl-methylether)-Gradienten erhält man 290 mg

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol als Schaum.

Beispiel 43

(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

524 mg (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol in 10 ml Pyridin läßt man unter Eis/Wasser-Kühlung mit 0.26 ml Methansulfonsäurechlorid reagieren. Nach 1,5 h extrahiert man mit Diethylether, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vak. ein. Nach

Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Diethylether-Gradienten erhält man 530 mg (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol vom Schmelzpunkt 174-175 °C (Zers.).

Beispiel 44

(E)-4-Chlor-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
231 mg (E)-4-Chlor-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-4-Chlor-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.
Ausbeute: 160 mg vom Schmelzpunkt 163-164 °C.

Beispiel 45

(E)-4-Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
1,2 g (E)-4-Fluor-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-4-Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.
Ausbeute: 1.1 g. Schmelzpunkt 194-195 °C.

Beispiel 46

(E)-4-Brom-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
1.1 g (E)-4-Brom-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-4-Brom-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.
Ausbeute: 668 mg vom Schmelzpunkt 164-166 °C.

Beispiel 47

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-propionyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
750 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol in 3,8 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur mit 1.8 ml Propionsäureanhydrid versetzt. Nach 2,5h wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt, mit Diethylether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Nach Kristallisation aus Isopropylether erhält man 603 mg (E)-4,17 α -Dimethyl-3-propionyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol. Schmelzpunkt: 104-105 °C.

Beispiel 48

(E)-3-Tert-Butylcarbonyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
750 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol in 10 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur mit 0.64 ml Pivalinsäurechlorid umgesetzt und analog Beispiel 47 aufgearbeitet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Diethylether-Gradienten werden 785 mg (E)-3-Tert-Butylcarbonyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol vom Schmelzpunkt 141-142 °C erhalten.

Beispiel 49

(E)-3-Isopropylsulfonyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol

660 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol in 6.6 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur mit 0.4 ml Isopropylsulfonylchlorid innerhalb von 3 Tagen umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in Eis/Wasser eingerührt, mit Diethylether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingeengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Pentan-Diethylether-Gradienten erhält man 235 mg

(E)-3-Isopropylsulfonyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol vom Schmelzpunkt 177-178 °C (Zers.).

Beispiel 50

(E)-17 α -Ethinyl-4-methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

920 mg (E)-17 α -Ethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-17 α -Ethinyl-4-methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.

Ausbeute: 530 mg als Schaum.

Beispiel 51

(E)-17 α -Chlorethinyl-4-methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

580 mg (E)-17 α -Chlorethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-17 α -Chlorethinyl-4-methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 210 mg als Schaum.

Beispiel 52

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androsta-4,15-dien-17 β -ol

420 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androsta-4,15-dien-17 β -ol umgesetzt.

Ausbeute: 260 mg als Schaum.

Beispiel 53

(E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

380 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.

Ausbeute: 180 mg als Schaum.

Beispiel 54

(E)-17 α -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

1.2 g (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-17 α -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.

Ausbeute: 850 mg vom Schmelzpunkt 150 °C (Zers.).

Beispiel 55

(E)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

1.4 g (E)-6,6-Ethylen-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.

Ausbeute: 1.1 g vom Schmelzpunkt 164-165 °C (Zers.).

Beispiel 56

(E)-4,7 α ,17 α -Trimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

690 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-4,7 α ,17 α -Trimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.

Ausbeute: 350 mg als Schaum.

Beispiel 57

(E)-7 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

680 mg (E)-3-Hydroxyimino-7 α ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-7 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute:

645 mg vom Schmelzpunkt 185-190 °C (Zers.)

Beispiel 58

(E)-7 β ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

920 mg (E)-3-Hydroxyimino-7 β ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-7 β ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute:

900 mg vom Schmelzpunkt 182-183 °C (Zers.)

Beispiel 59

(E)-11 β -Fluor-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

580 mg (E)-11 β -Fluor-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-11 β -Fluor-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 410 mg als Schaum.

Beispiel 60

(E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
640 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-17 β -ol werden analog
Beispiel 43 zu (E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-
17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 360 mg als Schaum.

Beispiel 61

(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-17 β -ol
890 mg (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-17 β -ol werden
analog Beispiel 43 zu (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-15 α ,16 α -methylen-
androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 510 mg als Schaum.

Beispiel 62

(E)-3-Tert-Butyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
150 mg 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on in 3 ml Pyridin werden bei
Raumtemperatur mit 72 mg O-tert.-Butylhydroxylamin Hydrochlorid gerührt. Nach 25h wird
das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht
mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Ausbeute: 78 mg als Schaum.

Beispiel 63

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-(2-propenyloxyimino)-androst-4-en-17 β -ol
150 mg 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on in 3 ml Pyridin werden mit 63 mg
O-Allylhydroxylamin Hydrochlorid Hydrat bei Raumtemperatur wie im Beispiel 62 beschrieben
umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem
Hexan-Diethyleter-Gradienten werden 96 mg (E)-4,17 α -Dimethyl-3-(2-propenyloxyimino)-
androst-4-en-17 β -ol als Schaum erhalten.

Beispiel 64

(E)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
1.8 g (E) u. (Z)-17 α -Cyanomethyl-3-hydroxyimino-androst-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel
43 zu (E)-u.(Z)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.
Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Diethylether-
Gradienten werden 530 mg (E)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-
17 β -ol als Schaum erhalten.

Beispiel 65

(E)-4 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 α -androstan-17 β -ol
1.1 g (E)-3-Hydroxyimino-4 α ,17 α -dimethyl-5 α -androstan-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu
(E)-4 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 α -androstan-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute:
690 mg als Schaum.

Beispiel 66

(E)-1 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 α -androstan-17 β -ol
1.3 g (E)-3-Hydroxyimino-1 α ,17 α -dimethyl-5 α -androstan-17 β -ol [Collect. Czech. Chem.
Commun. 31, 1064 (1966)] werden analog Beispiel 43 zu (E)-1 α ,17 α -Dimethyl-3-methyl-
sulfonyloxyimino-5 α -androstan-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 980 mg als Schaum.

Beispiel 67

(E)-3-Methylsulfonyloxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol
692 mg eines Gemisches aus (E)-u.(Z)-3-Hydroxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol
in 17 ml Methylenchlorid und 0.6 ml Triethylamin werden bei 0°C mit 0.24 ml
Methansulfonsäurechlorid in 4 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 30 Minuten nimmt man das
Reaktionsgemisch in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum
ein. Nach Chromatographieren an Kieselgel mit einem Hexan-Diethylether-Gradienten werden
522 mg (E)-3-Methylsulfonyloxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol vom
Schmelzpunkt 188-190 °C erhalten.

Beispiel 68

(E)-17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en
1.7 g (E)-17 β -Acetoxy-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en werden analog Beispiel 43
zu (E)-17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en umgesetzt.
Ausbeute: 980 mg als Schaum.

Beispiel 69

(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 β -ol
1.5 g (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estr-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu
(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 1.4 g vom
Schmelzpunkt 151-152 °C.

Beispiel 70

(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 β -ol

1.6 g (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estra-4,15-dien-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 1.5 g vom Schmelzpunkt 137 °C.

Beispiel 71

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 β -ol

1.1 g (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 740 mg als Schaum.

Beispiel 72

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 β -ol

560 mg (E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-17 β -ol werden analog Beispiel 43 zu (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 240 mg als Schaum.

HERSTELLUNG DER METHYLSULFONYLHYDRAZONE

Beispiel 73

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol

36.2 g 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3,17-dion [J.Chem.Soc. 1962, 1091] in 950 ml Methanol läßt man bei Raumtemperatur mit 31.4 g Methylsulfonylhidrazid unter Zugabe von 1,6 ml konz.Salzsäure reagieren. Nach 1 h wird das Lösungsmittel i. Vakuum weitgehend abdestilliert und der Rückstand in mit Natriumchlorid gesättigtes Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vakuum getrocknet. Nach Kristallisieren des Rohproduktes aus Methanol werden 37.8 g (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol erhalten. Schmelzpunkt: 211-212 °C.

Beispiel 74

(E)-17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en

563 mg 17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3.070.612 (1962)] werden bei Raumtemperatur in 30 ml Methanol mit 1.7 g Methylsulfonylhidrazid umgesetzt. Nach 4h gibt man 0.2 ml Pyridin zu und rührt das Reaktionsgemisch in mit Natriumchlorid gesättigtes Eis/Wasser ein. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Kristallisieren aus Diethylether/Hexan werden 621 mg

(E)-17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en erhalten.
Schmelzpunkt: 114-116 °C.

Beispiel 75

(E)-17 α -Ethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
3.2 g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-4-methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat.3070612 (1962)] werden
analog Beispiel 73 zu (E)-17 α -Ethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-
4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 2.6 g als Schaum.

Beispiel 76

(E)-17 α -Bromethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
1.0 g 17 α -Bromethinyl-17 β -hydroxy-4-methyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 73 zu
(E)-17 α -Bromethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.
Ausbeute: 680 mg als Schaum.

Beispiel 77

(E)-17 α -Chlorethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
850 mg 17 α -Chlorethinyl-17 β -hydroxy-4-methyl-androst-4-en-3-on [J.Chem.Soc.1962, 4995]
werden analog Beispiel 73 zu (E)-17 α -Chlorethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-
androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 350 mg als amorphes Produkt.

Beispiel 78

(E)-4-Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-17 α -vinyl-androst-4-en-17 β -ol
450 mg 17 β -Hydroxy-4-methyl-17 α -vinyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3070612 (1962)] werden
analog Beispiel 73 zu (E)-4-Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-17 α -vinyl-androst-4-en-17 β -ol
umgesetzt. Ausbeute: 380 mg als Schaum.

Beispiel 79

(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
1.2 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [Helv.Chim.Acta 35, 2081] werden analog
Beispiel 73 zu (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.
Ausbeute: 280 mg als Schaum.

Beispiel 80

(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol
365 mg 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on werden in 10 ml Methanol mit

200 mg Methylsulfonylhydrazid bei Raumtemperatur gerührt. Nach 27 h gibt man 0.1 ml Triethylamin zu, verdünnt mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel, das 2 Proz. Triethylamin enthält, mit einem Methylenchlorid-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 230 mg (E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol erhalten. Schmelzpunkt: 152-153 °C.

Beispiel 81

(E)-3-Methylsulfonylhydrazono-17 α -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-17 β -ol

630 mg 17 β -Hydroxy-17 α -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-3-on werden analog Beispiel 80 zu (E)-3-Methylsulfonylhydrazono-17 α -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 160 mg als Schaum.

Beispiel 82

(E)-1 α ,4-Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol

316 mg 17 β -Hydroxy-1 α ,4-dimethyl-androst-4-en-3-on [Tetrahedron 45, 6409 (1989)] werden analog Beispiel 80 zu (E)-1 α ,4-Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester- Gradienten werden 300 mg des Produktes vom Schmelzpunkt 165-167 °C (Zers., aus Hexan/Essigester) erhalten.

Beispiel 83

(E/Z)-1 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 α -androstan-17 β -ol

100 mg 17 β -Hydroxy-1 α ,17 α -dimethyl-5 α -androstan-3-on [DAS 1152100 (1963)] werden analog Beispiel 73 zu einem 1:1 Isomerengemisch aus (E/Z)-1 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 α -androstan-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 95 mg vom Schmelzpunkt 165-173 °C (aus Isopropylether).

Beispiel 84

(E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol

1.0 g 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androsta-4,15-dien-3-on werden analog Beispiel 80 zu (E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 425 mg vom Schmelzpunkt 211-212 °C (Zers., aus Isopropylether).

Beispiel 85

(E)-17 α -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol

1.0 g 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-6-methylen-androst-4-en-3-on [Tetrahedron 20, 597 (1964)]

werden analog Beispiel 80 zu (E)-17 α -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 520 mg vom Schmelzpunkt 174-175 °C (Zers., aus Isopropylether).

Beispiel 86

(E)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
1.0 g 6,6-Ethylen-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3499891 (1970)]
werden analog Beispiel 80 zu einem 1:1 Isomerengemisch aus (E,Z)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Aus diesem erhält man nach Chromatographieren an Kieselgel mit einem Pentan-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten 496 mg (E)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol als Schaum.

Beispiel 87

(E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
380 mg 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 80 zu (E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.
Ausbeute: 180 mg als Schaum.

Beispiel 88

(E)-4,7 α ,17 α -Trimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
500 mg 17 β -Hydroxy-4,7 α ,17 α -trimethyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 80 zu (E)-4,7 α ,17 α -Trimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Ausbeute: 230 mg als Schaum.

Beispiel 89

(E)-7 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol
Aus 1.0 g 17 β -Hydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on-17 β -ol werden analog Beispiel 80 605 mg (E)-7 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol als Schaum erhalten.

Beispiel 90

(E)-11 β -Fluor-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
400 mg 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 73 zu (E)-11 β -Fluor-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt.
Ausbeute: 320 mg. Schmelzpunkt: 215-216 °C (Zers.).

Beispiel 91

(E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
630 mg 17 β -Hydroxy-4,17 α -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 73 zu (E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 238 mg (E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol als Schaum isoliert.

Beispiel 92

(E)-17 α -Methyl-15 α ,16 α -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
950 mg 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3749742 (1973)] werden analog Beispiel 73 zu einem Isomerengemisch aus (E/Z)-17 α -Methyl-15 α ,16 α -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Nach Chromatographieren des Gemisches an Kieselgel mit einem Pentan-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 160 mg (E)-17 α -Methyl-15 α ,16 α -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol als Schaum isoliert.

Beispiel 93

(E)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
1.5 g 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-androst-4-en-3-on [Z.Chem.18, 259 (1978)] werden analog Beispiel 80 zu (E/Z)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol umgesetzt. Nach Chromatographieren des Gemisches an Kieselgel mit einem Pentan-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 360 mg (E)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol als Öl isoliert.

Beispiel 94

(E)-4-Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
1.0 g 4-Fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on in 25 ml 2-Propanol werden bei Raumtemperatur mit 500 mg Methylsulfonylhydrazid umgesetzt. Nach 24h verdünnt man das Gemisch mit Diethylether, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 1.2 g (E)-4-Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol erhalten. Schmelzpunkt: 166-168 °C.

Beispiel 95

(E)-17 β -Acetoxy-4-fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en
1.0 g 17 β -Acetoxy-4-fluor-17 α -methyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 94 zu
(E)-17 β -Acetoxy-4-fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en umgesetzt.
Ausbeute: 1.1 g. Schmelzpunkt: 133-134 °C.

Beispiel 96

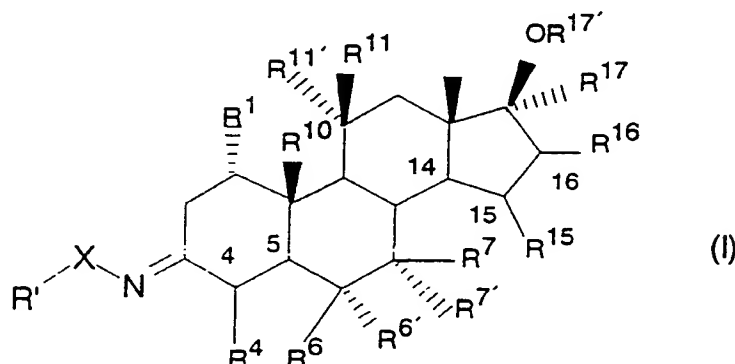
(E)- 4-Chlor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
300 mg 4-Chlor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 2953582 (1960)] werden
analog Beispiel 94 zu 4-Chlor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
umgesetzt. Ausbeute: 320 mg. Schmelzpunkt: 143-144 °C (Zers.).

Beispiel 97

(E)-4 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 α -androstan-17 β -ol
3.4 g 17 β -Hydroxy-4 α ,17 α -dimethyl-5 α -androstan-3-on [DAS 1134371 (1962)] werden analog
Beispiel 80 zu (E)-4 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 α -androstan-17 β -ol
umgesetzt. Ausbeute: 3.5 g als Schaum.

PATENTANSPRÜCHE

1. 3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-steroid-der allgemeinen Formel I



worin X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe,
 C₄-C₅ eine C-C-Einfach- oder C-C-Doppelbindung,
 C₁₅-C₁₆ eine C-C-Einfach- oder eine C-C-Doppelbindung,

- a) wenn X ein Sauerstoffatom ist

R' ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, oder einen ungesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Acylgruppe R-CO- oder eine Alkylsulfonylgruppe R-SO₂-,
 worin R jeweils ein gesättigter, geradkettiger oder verzweigt-kettiger Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen ist,

- b) wenn X eine NH-Gruppe ist, R' eine Methylsulfonylgruppe CH₃-SO₂-,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, oder, wenn C₄-C₅ eine C-C-Doppelbindung ist, außerdem ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R⁶ und R^{6'} jeweils ein Wasserstoffatom oder, wenn C₄-C₅ eine C-C-Doppelbindung ist, außerdem gemeinsam eine 6,6-Methylen- oder Ethylengruppe oder

R⁶ ein Wasserstoffatom und R^{6'} eine Methylgruppe,

R⁷ und R^{7'} jeweils ein Wasserstoffatom oder, wenn R⁶ und R^{6'} jeweils ein Wasser-

stoffatom und C₄-C₅ eine C-C-Doppelbindung sind, R⁷ oder R^{7'} außerdem einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und der jeweils andere C⁷-Substituent ein Wasserstoffatom, oder R⁷ und R^{7'} gemeinsam eine Alkylidengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R¹⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R¹¹ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, R^{11'} ein Wasserstoffatom oder gemeinsam mit R¹¹ eine Methylengruppe, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen α- oder β-ständigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder, wenn C₁₅-C₁₆ eine C-C-Einfachbindung ist, gemeinsam eine 15α,16α- oder 15β,16β-Methylengruppe, und R¹⁷ ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Vinyl-, Ethinyl-, Halogenethinyl- (Halogen = Brom, Chlor), Propinyl-, Hydroxypropinyl-, 3-Hydroxy-1-propenyl-, einen Cyanmethyl- oder einen Trifluormethylrest sowie R^{17'} ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe R"-CO-, worin R" ein gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe ist, bedeuten.

2.) Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

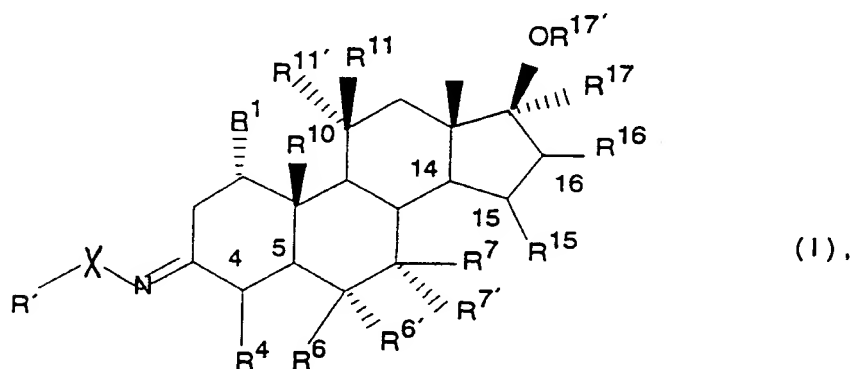
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17α-dimethyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-17α-methyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-4-Chlor-3-hydroxyimino-17α-methyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-4-Brom-3-hydroxyimino-17α-methyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-4-Fluor-3-hydroxyimino-17α-methyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-17α-Ethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-17α-Chlorethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17α-dimethyl-androsta-4,15-dien-17β-ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17α-dimethyl-6-methylen-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,7α,17α-trimethyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-11β-Fluor-3-hydroxyimino-4,17α-dimethyl-androst-4-en-17β-ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17α-dimethyl-11-methylen-androst-4-en-17β-ol,

- (E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-17 β -ol, ✓
(E) u. (Z)-17 α -Cyanomethyl-3-hydroxyimino-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-7 α ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-7 β ,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-6-methylen-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-6,6-Ethylen-3-hydroxyimino-17 α -methyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4 α ,17 α -dimethyl-5 α -androstan-17 β -ol,
(E)-17 β -Acetoxy-3-hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en,
(E) u. (Z)-3-Hydroxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estr-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-17 α -methyl-estra-4,15-dien-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estr-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 α -dimethyl-estra-4,15-dien-17 β -ol,
(E)-3-Methoxyimino-4,17-dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4-Chlor-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4-Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4-Brom-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-propionyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-3-Tert.-Butylcarbonyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-3-Isopropylsulfonyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Ethynyl-4-methyl-3--methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Chlorethynyl-4-methyl-3--methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androsta-4,15-dien-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,7 α ,17 α -Trimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-7 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-7 β ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-11 β -Fluor-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol

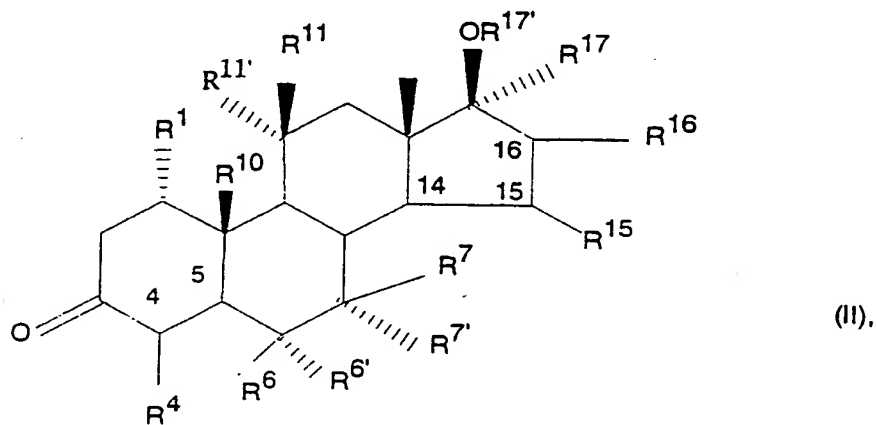
- (E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-15 α ,16 α -methylen-androst-4-en-17 β -ol,
(E)-3-Tert.-Butyloxyimino-4,17 α -dimethyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-(2-propenyloxyimino)-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 α -androstan-17 β -ol
(E)-1 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 α -androstan-17 β -ol
(E)-3-Methylsulfonyloxyimino-17 α -trifluormethyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en
(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Ethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Bromethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Chlorethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4-Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-17 α -vinyl-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol
(E)-3-Methylsulfonylhydrazono-17 α -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-17 β -ol
(E)-1 α ,4-Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E/Z)-1 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 α -androstan-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-6,6-Ethylen-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,17 α -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-4,7 α ,17 α -Trimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-7 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 β -ol
(E/Z)-11 β -Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Methyl-15 α ,16 α -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 α -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
(E)-17 β -Acetoxy-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en

- (E)-4,17 α -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
 (E)-11 β -Fluor-4,17 α -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
 (E)-4-Fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
 (E)-17 β -Acetoxy-4-fluor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en
 (E)-4-Chlor-17 α -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 β -ol
 (E)-4 α ,17 α -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 α -androst-17 β -ol.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I

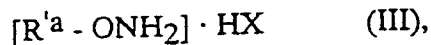


worin C₄-C₅, C₁₅-C₁₆, X, R', R¹, R⁴, R⁶ und R^{6'}, R⁷ und R^{7'}, R¹⁰, R¹¹ und R^{11'}, R¹⁵, R¹⁶ sowie R¹⁷ und R^{17'} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß ein 3-Keto-5 α -H- oder 3-Keto-4-en-Steroid der allgemeinen Formel II



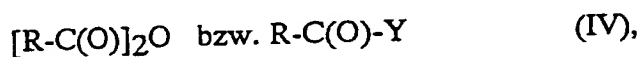
worin C₄-C₅, C₁₅-C₁₆, R¹, R⁴, R⁶ und R^{6'}, R⁷ und R^{7'}, R¹⁰, R¹¹ und R^{11'}, R¹⁵, R¹⁶ sowie R¹⁷ und R^{17'} die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

a) wenn X in der Verbindung der allgemeinen Formel I ein Sauerstoffatom sein soll, mit einem Hydroxylamin-Derivat der allgemeinen Formel III



worin R'^a ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten, geradkettigen oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder einen ungesättigten gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten,

in eine 3-Hydroxy- bzw. 3-Alkoxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I (R' = R'^a) überführt, gewünschtenfalls das entstandene E/Z-Isomerengemisch getrennt, sowie gewünschtenfalls die 3-Hydroxyimino Verbindung (R' = H, X = O) mit einem Alkylcarbonsäureanhydrid oder -halogenid der allgemeinen Formel IV



worin R ein gesättigter, geradkettiger oder verzweigt-kettiger Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Chlor- oder Bromatom ist,

in eine 3-Alkanoyloxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I (R' = R-C(O)-) umgewandelt, oder die 3-Hydroxyimino-Verbindung (R' = H, X = O) mit einem Alkylsulfonsäurehalogenid der allgemeinen Formel V



worin R die unter Formel IV angegebene Bedeutung hat sowie Y ein Chlor- oder Bromatom ist,

in eine 3-Alkylsulfonyloxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I (R' = R-SO₂-)

überführt,

oder, wenn R' in der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I ein Kohlenwasserstoffrest R'^a sein soll, eine 3-Hydroxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I (R' = H, X = O) mit einem den Kohlenwasserstoffrest R'^a liefernden Reagenz verethert, oder

- b) wenn X in der Verbindung der allgemeinen Formel I eine NH-Gruppe sein soll, mit Methylsulfonylhydrazid $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$ zu einem 3-Methylsulfonylhydrazono-steroid der allgemeinen Formel I ($\text{R}' = \text{CH}_3\text{SO}_2-$) umgesetzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Variante a) in Pyridin als Lösungsmittel durchgeführt wird.
 5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß Variante a) bei einer Temperatur von 0°C bis 80°C durchgeführt wird.
 6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Variante b) in alkoholischer, insbesondere methanolischer oder ethanolischer, Lösung durchgeführt wird.
 7. Verfahren nach Anspruch 3 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß Variante b) unter Zusatz von Mineralsäure durchgeführt wird.
 8. Verfahren nach Anspruch 3, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß Variante b) bei Raumtemperatur durchgeführt wird.
 9. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das E/Z-Isomerengemisch der Hydroxyimine bzw. der Methylsulfonylhydrazone chromatographisch getrennt wird.
 10. Pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.
 11. Verwendung der 3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-Steroide gemäß der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP92/02983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ : C07J 41/00, A61K 31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ : C07J; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US, A, 3 299 107 (R.H. MAZUR) 17 January 1967, see the whole document ---	1,3-4 10-11
X A	US, A, 3 211 756 (R.H. MAZUR) 12 October 1965, see the whole document ---	1,3-4 10-11
X A	GB, A, 996 256 (G.D. SEARLE & CO.) 23 June 1965 see example I ---	1,3-4 10-11
X	FR, A, 2 318 645 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 18 February 1977, see the whole document, in particular example 1 ---	1,3-4
X	FR, A, 2 219 783 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 27 September 1974, see the whole document, in particular page 7, compounds 10 and 12, and example V ---	1,3-4
X	US, A, 3 780 073 (A.P. SHROFF ET AL) 18 December 1973, see the whole document ---	1,3-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 March 1993 (30.03.93)

Date of mailing of the international search report
28 April 1993 (28.04.93)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/02983

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR, A, 2 200 010 (WARNER LAMBERT COMPANY) 19 April 1974, see the whole document ---	1,3-4
X	GB, A, 1 123 104 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 14 August 1968, see the whole document ---	1,3-4
X	AU, B, 416 613 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 20 August 1971, see the whole document, in particular examples I and II ---	1,3-4
X	AU, B, 423 149 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 11 April 1972, see the whole document ---	1,3-4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 77, No.17, 23 October 1972, Columbus, Ohio, US; abstract No. 114669, P. CATSOULACOS 'Beckmann Rearrangement of Testosterone Oximes' page 473; column 1; see abstract & CHEM. CHRON. Vol. 1, No.2, 1972, pages 147-150 ---	1,3-4
X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY Vol. 202, No.2, 1980, pages 187-194 OKA, KITARO ET AL 'Linear Relationship between the Logarithm of the Equilibrium Constants and the Logarithm of the Liquid Chromatographic Separation Factors for Tautomers Obtained in Different Solvents' see page 189, line 38 - page 190, line 6 see page 191; figure 3 ---	1,3-4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol.115, No.13, 30 September 1991, Columbus, Ohio, US; abstract No.136483, YAO, JUN ET AL 'Synthesis and Biological Evaluation of ORF 9371 and Its Derivatives' page 1024; column 1; see abstract & ZHONGGUO YAOWU HUAXUE ZAZHI Vol. 1, No.1, 1990, pages 77-79 ---	1,3
X	THYMUS, Vol. 3, No.2, 1981, pages 105-117 A.B. MCCRUDDEN ET AL 'Androgen Binding Cytosol Receptors in the Rat Thymus: Physiochemical Properties, Specificity and Localization' see the whole document, in particular page 111, Table I ---	1
A	see the whole document, in particular page 111, Table I ---	10-11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 97, No.5, 2 August 1982, Columbus, Ohio, US; abstract No. 39219, ZHAO, ZIQING ET AL 'Study on Steroid Oximes. (I). Synthesis and Biological Evaluation of Forty-Three Compounds' page 603; column 1; see abstract & SHENGZHI YU PIYUN Vol. 1, No.4, 1981, pages 24-30 ---	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP92/02983

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 69, No. 15, 7 October 1968, Columbus, Ohio, US; abstract No. 59477, OKA, KITARO ET AL 'Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Syn and Anti Isomers of Steroidal 3-Ketoximes' page 5570; column 1; see abstract & CHEM. IND. No. 27, 1968, LONDON GB pages 911-912 ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 67, No.9, 28 August 1967, Columbus, Ohio, US; abstract No. 44012, SHOJI, HARA ET AL 'Quantitative Resolution of Syn and Anti Isomers of Steroidal alpha, beta-unsatu- rated Oximes and O-Methyloximes' page 4149; column 2 ; see abstract & CHEM. IND. No. 20, 1967, LONDON GB pages 832 - 833 ---	1
X	EP,A,0 001 029 (ROUSSEL-UCLAF) 7 March 1979 see the whole document, in particular example 2 ---	1
X	STEROIDS. Vol. 38, No. 3, September 1981, SAN FRANCISCO US pages 243 - 262 G. R. CUNNINGHAM ET AL 'Steroid Structural Require- ments for High Affinity Binding to Human Sex Steroid Binding Protein (SBP)' see page 249; table 3 ---	1
A	see page 249; table 3 ---	10
X	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY Vol. 13, No. 17, 1990, pages 3455 - 3463 S.A. MATLIN ET AL 'Resolution and Identification of Steroid Oxime Syn and Anti Isomers by HPLC' see page 3459 ---	1
A	DE,A,1 493 150 (SCHERICO LTD.) 7 August 1969 see page 16, line 13 - line 27; claims 15,16; example 5 ---	1,3-4, 10-11
A	STEROIDS. Vol. 33, No. 1, January 1979, SAN FRANCISCO US pages 65 - 83 S. TANAYAMA ET AL 'Disposition and Metabolism of 16-beta-Ethyl-17-beta-Hydrox y-4-estren-3-one (TSAA-291), A New Antiandrogen, in Rats' see the whole document -----	1,10-11

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9202983
SA 68769

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

30/03/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3299107		None	
US-A-3211756		None	
GB-A-996256		None	
FR-A-2318645	18-02-77	US-A- 4027019 AT-B- 350748 AU-B- 501808 AU-A- 1535776 BE-A- 844350 CA-A- 1072948 CH-A- 599249 DE-A,C 2633210 DE-A,C 2661002 GB-A- 1557197 JP-C- 1398317 JP-A- 52014760 JP-B- 62004400 NL-A- 7608210 SE-B- 421800 SE-A- 7608407 SE-B- 445458 SE-A- 7910336 SU-A- 608481	31-05-77 11-06-79 28-06-79 05-01-78 20-01-77 04-03-80 31-05-78 17-02-77 02-05-85 05-12-79 07-09-87 03-02-77 30-01-87 26-01-77 01-02-82 25-01-77 23-06-86 14-12-79 25-05-78
FR-A-2219783	27-09-74	AT-B- 343292 CA-A- 1034942 CH-A- 606108 DE-A- 2409648 GB-A- 1452179 JP-C- 1260115 JP-A- 50029550 JP-B- 59026640	26-05-78 18-07-78 13-10-78 12-09-74 13-10-76 12-04-85 25-03-75 29-06-84
US-A-3780073	18-12-73	CH-A- 557336 DE-A- 1618752 DE-A,B 1620102 FR-M- 321 GB-A- 1195555	31-12-74 25-02-71 12-03-70 27-07-70 17-06-70

EPO FORM P079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 C07J41/00; A61K31/565		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C07J ; A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	US,A,3 299 107 (R. H. MAZUR) 17. Januar 1967	1,3-4
A	siehe das ganze Dokument ---	10-11
X	US,A,3 211 756 (R. H. MAZUR) 12. Oktober 1965	1,3-4
A	siehe das ganze Dokument ---	10-11
X	GB,A,996 256 (G. D. SEARLE & CO.) 23. Juni 1965	1,3-4
A	siehe Beispiel I ---	10-11
X	FR,A,2 318 645 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 18. Februar 1977	1,3-4
	siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiel I ---	
	--- -/-	
<p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
30.MAERZ 1993		28.04.93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		WATCHORN P.W.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		Betr. Anspruch Nr.
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	
X	FR,A,2 219 783 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 27. September 1974 siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 7, Verbindungen 10 und 12, und Beispiel V ---	1,3-4
X	US,A,3 780 073 (A. P. SHROFF ET AL) 18. Dezember 1973 siehe das ganze Dokument ---	1,3-4
X	FR,A,2 200 010 (WARNER LAMBERT COMPANY) 19. April 1974 siehe das ganze Dokument ---	1,3-4
X	GB,A,1 123 104 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 14. August 1968 siehe das ganze Dokument ---	1,3-4
X	AU,B,416 613 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 20. August 1971 siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele I und II ---	1,3-4
X	AU,B,423 149 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 11. April 1972 siehe das ganze Dokument ---	1,3-4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 17, 23. Oktober 1972, Columbus, Ohio, US; abstract no. 114669, P. CATSOULACOS 'Beckmann Rearrangement of Testosterone Oximes' Seite 473 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & CHEM. CHRON. Bd. 1, Nr. 2, 1972, Seiten 147 - 150 ---	1,3-4
X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY Bd. 202, Nr. 2, 1980, Seiten 187 - 194 OKA, KITARO ET AL 'Linear Relationship between the Logarithm of the Equilibrium Constants and the Logarithm of the Liquid Chromatographic Separation Factors for Tautomers Obtained in Different Solvents' siehe Seite 189, Zeile 38 - Seite 190, Zeile 6 siehe Seite 191; Abbildung 3 ---	1,3-4
	---	-/--

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 13, 30. September 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 136483, YAO, JUN ET AL 'Synthesis and Biological Evaluation of ORF 9371 and Its Derivatives' Seite 1024 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & ZHONGGUO YAOWU HUAXUE ZAZHI Bd. 1, Nr. 1, 1990, Seiten 77 - 79 ---	1,3
X	THYMUS Bd. 3, Nr. 2, 1981, Seiten 105 - 117 A. B. MCCRUDEN ET AL 'Androgen Binding Cytosol Receptors in the Rat Thymus: Physiochemical Properties, Specificity and Localization' siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 111, Tabelle I ---	1
A		10-11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 5, 2. August 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 39219, ZHAO, ZIQING ET AL 'Study on Steroid Oximes. (I). Synthesis and Biological Evaluation of Forty-Three Compounds' Seite 603 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & SHENGZHI YU PIYUN Bd. 1, Nr. 4, 1981, Seiten 24 - 30 ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 69, no. 15, 7. Oktober 1968, Columbus, Ohio, US; abstract no. 59477, OKA, KITARO ET AL 'Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Syn and Anti Isomers of Steroidal 3-Ketoximes' Seite 5570 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & CHEM. IND. Nr. 27, 1968, LONDON GB Seiten 911 - 912 ---	1
	---	-/--

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 9, 28. August 1967, Columbus, Ohio, US; abstract no. 44012, SHOJI, HARA ET AL 'Quantitative Resolution of Syn and Anti Isomers of Steroidal alpha,beta-unsaturated Oximes and O-Methyloximes' Seite 4149 ;Spalte 2 ; siehe Zusammenfassung & CHEM. IND. Nr. 20, 1967, LONDON GB Seiten 832 - 833 ---	1
X	EP,A,0 001 029 (ROUSSEL-UCLAF) 7. März 1979 siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiel 2 ---	1
X	STERIODS. Bd. 38, Nr. 3, September 1981, SAN FRANCISCO US Seiten 243 - 262 G. R. CUNNINGHAM ET AL 'Steroid Structural Requirements for High Affinity Binding to Human Sex Steroid Binding Protein (SBP)' siehe Seite 249; Tabelle 3 ---	1
A	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY Bd. 13, Nr. 17, 1990, Seiten 3455 - 3463 S. A. MATLIN ET AL 'Resolution and Identification of Steroid Oxime Syn and Anti Isomers by HPLC' siehe Seite 3459 ---	10
X	DE,A,1 493 150 (SCHERICO LTD.) 7. August 1969 siehe Seite 16, Zeile 13 - Zeile 27; Ansprüche 15,16; Beispiel 5 ---	1
A	STERIODS. Bd. 33, Nr. 1, Januar 1979, SAN FRANCISCO US Seiten 65 - 83 S. TANAYAMA ET AL 'Disposition and Metabolism of 16-beta-Ethyl-17-beta-Hydrox y-4-estren-3-one (TSAA-291), A New Antiandrogen, in Rats' siehe das ganze Dokument -----	1,3-4, 10-11
A	STERIODS. Bd. 33, Nr. 1, Januar 1979, SAN FRANCISCO US Seiten 65 - 83 S. TANAYAMA ET AL 'Disposition and Metabolism of 16-beta-Ethyl-17-beta-Hydrox y-4-estren-3-one (TSAA-291), A New Antiandrogen, in Rats' siehe das ganze Dokument -----	1,10-11

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9202983
SA 68769

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/03/93.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

30/03/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-3780073		US-A- 3437674	08-04-69
		US-A- 3532689	06-10-70
		US-A- 3629415	21-12-71
FR-A-2200010	19-04-74	AU-A- 6068273	27-03-75
		CA-A- 1015743	16-08-77
		DE-A, B, C 2348197	28-03-74
		GB-A- 1435792	12-05-76
		JP-C- 974879	19-10-79
		JP-A- 49132061	18-12-74
		JP-B- 54007790	10-04-79
		US-A- 3912768	14-10-75
GB-A-1123104		CH-A- 494218	31-07-70
		DE-A- 1618752	25-02-71
		DE-A, B 1620102	12-03-70
AU-B-416613	20-08-71	AU-A- 1958767	03-10-68
AU-B-423149	11-04-72	AU-A- 2346367	09-01-69
EP-A-0001029	07-03-79	FR-A- 2401934	30-03-79
		AU-B- 519034	05-11-81
		AU-A- 3937778	06-03-80
		JP-C- 1432590	24-03-88
		JP-A- 54048750	17-04-79
		JP-B- 62041239	02-09-87
		JP-B- 1021159	19-04-89
		JP-C- 1536188	21-12-89
		JP-A- 62167796	24-07-87
		US-A- 4186128	29-01-80
DE-A-1493150	07-08-69	FR-M- 4691	
		GB-A- 1043149	
		NL-A- 6407296	29-12-64
		US-A- 3271426	
		US-A- 3271428	

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82